

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора
Дядик Олени Олександрівни
на дисертаційну роботу **Серги Тетяни Вілоріївни**
на тему: «Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних
змін епітелію при стравоході Барретта,
їх зв'язок з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом»,
представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д35.600.03 при
Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія

Актуальність теми дисертації

Сьогодні в усьому світі сучасна діагностика стравоходу Барретта базується на прижиттєвому патоморфологічному дослідженні ендоскопічних біопсій. Пацієнти з метаплазією епітелію стравоходу не мають клінічних специфічних скарг, що в частині випадків ендоскопічне обстеження обмежується оглядом у білому світлі без проведення біопсії уражених ділянок та може впливати на рівень виявлення патології стравоходу. Проведення аналізу поширеності стравоходу Барретта, який є попередником аденокарциноми, можливо визначення ризику його малігнізації. У дисертаційній роботі Серги Т.В. досліджено актуальне питання поширеності патології стравоходу у вибірці 7396 пацієнтів, яким було проведено комплексне ендоскопічне дослідження.

Використання сучасного ендоскопічного обладнання дає змогу виявляти наявність метапластичних та диспластичних змін епітелію стравоходу, які підтверджуються при патоморфологічному дослідженні. Однак таке обстеження має певні обмеження в використанні, часто потребує седації пацієнта та може мати ускладнення. В дисертаційній роботі Серги Т.В. на підставі комплексного дослідження змін в стравоході встановлені критеріїв, за якими пацієнтам індивідуально буде обиратися метод обстеження, що є актуальним та сприятиме удосконаленню своєчасної діагностики стравоходу Барретта.

Зв'язок теми дисертаційної роботи з державними чи галузевими науковими програмами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії № 1 Національного медичного університету імені

О.О.Богомольця МОЗ України «Сучасна патоморфологічна диференційна діагностика доброякісних та злоякісних пухлин» державний реєстраційний номер 0115U003850 (термін виконання 2015-2019 р.) та «Критерії диференційної діагностики пухлин та перед-пухлинних змін в органах та їх прогностичне значення» державний реєстраційний номер 0120U100006 (термін виконання 2020-2022 р.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

На підставі проведеного дослідження автором на біопсійному матеріалі, взятому під час проведення комплексного ендоскопічного обстеження стравоходу, у вибірковій сукупності виявлено високу поширеність кишкової метаплазії епітелію стравоходу.

Дисертанткою було отримані нові дані стосовно особливостей залежності різних видів метаплазії від статі та віку пацієнтів. Доведено, що кишкова метаплазія частіше трапляється у чоловіків та розвивається після 60 років, а шлункова метаплазія не залежить від статі та частіше трапляється у осіб старше 30 років. Уточнені дані, щодо основних відмінностей результатів комплексних та рутинних езофагогастродуоденоскопій, які полягають у різній частоті патоморфологічного підтвердження ендоскопічного висновку та виявлення метаплазії епітелію стравоходу, а виявлення дисплазії метаплазованого епітелію стравоходу не відрізняється при цих дослідженнях.

Уточнено дані про залежність ризику розвитку метаплазії епітелію стравоходу від інфікування *Helicobacter pylori*. Ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу нижче у пацієнтів з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованого гастриту. Ризик розвитку шлункової метаплазії епітелію стравоходу нижче у пацієнтів з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом при відсутності атрофії слизової шлунку, а при наявності - зв'язок був незначущий.

У дослідженні вперше виявлено, що у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом із кишковою метаплазією епітелію ризик розвитку кишкової метаплазії епітелію стравоходу вдвічі вищий, а ризик шлункової метаплазії епітелію - на 27% нижчий.

При проведенні багатофакторного аналізу виявлено групу жінок до 60 років, яка має високий ризик розвитку стравоходу Барретта за наявності кишкової метаплазії слизової шлунку та відсутності інфікування *Helicobacter pylori*, хоча звичайно чинниками ризику вважаються чоловіча стать та вік старше 60 років.

Теоретичне значення результатів дослідження

Результати дисертаційної роботи доповнюють та поглиблюють сучасні уявлення про відмінності різних типів метаплазії епітелію стравоходу, надають нові дані щодо характеру зв'язків метапластичних змін епітелію стравоходу з передраковими станами в шлунку, висвітлюють нові дані про значення комплексного обстеження пацієнтів для визначення поширеності патології стравоходу.

Практичне значення результатів дослідження

На підставі результатів патоморфологічних досліджень та з використанням статистичних методів виявлено залежності різних типів метаплазії епітелію стравоходу від інфікування *Helicobacter pylori*, хронічного атрофічного гастриту з кишковою метаплазією епітелію, віку та статі пацієнтів. На підставі отриманих даних створена модель розрахунку ризику розвитку стравоходу Барретта. Визначено групи пацієнтів із підвищеним ризиком, для яких обґрунтовано необхідність застосування додаткових методів обстеження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

В дисертаційній роботі Серги Т.В. сформульовані нові наукові положення, висновки, які обумовлені адекватно достатній кількості патоморфологічних досліджень стравоходу та шлунку, виділенні репрезентативні групи дослідження, застосовані сучасні патоморфологічні та математично-статистичні методи аналізу отриманих результатів.

Для досягнення мети і вирішення поставлених задач дисертант провела достатню кількість патоморфологічних досліджень ендоскопічних біопсій стравоходу, а саме, 876 – зі шлунковою метаплазією, 2034 - з кишковою метаплазією епітелію стравоходу, 4 - з аденокарциномою стравоходу, групу порівняння склали 4482 пацієнти без метапластичних змін епітелію стравоходу.

Крім того, у дослідження включено 2660 пацієнтів, серед яких у 67 – зустрічалась шлункова, у 58 – кишкова метаплазія, у 22 – дисплазія метаплазованого епітелію, у 2513 – без метаплазії епітелію стравоходу та групу з 168 померлих осіб.

Для виявлення змін епітелію стравоходу на аутопсійному матеріалі використовувався водний розчин Люголя та метиленового синього із подальшим взяттям шматочків у кожному випадку з ділянок із макроскопічними змінами для гістологічного дослідження. У слизовій оболонці стравоходу оцінювали наявність метапластичних, диспластичних, запальних змін. У слизовій оболонці шлунку визначали наявність, ступінь та стадію атрофії за OLGA, наявність та вираженість кишкової метаплазії епітелію із використанням забарвлення гематоксиліном та еозином, за Романовським-Гімзою для виявляли *Helicobacter pylori*.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується ґрунтовно проведеними, сучасними математично-статистичними методами з використанням ліцензованого програмного забезпечення.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертації викладені в 11 наукових працях, з них 5 статей у виданнях, які рекомендовано МОН України та включено до міжнародних наукометричних баз, 1 з них включено в базу Web of Science, 5 робіт у матеріалах міжнародних і Всеукраїнських конгресів та наукових конференцій, 1 інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я. Опубліковані праці в повній мірі відображають зміст та результати дисертаційної роботи.

В авторефераті лаконічно викладені матеріали дисертаційної роботи, її головні положення, висновки і практичні рекомендації.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, на 3 міжнародних науково-практичних конференціях та на VIII Міжнародному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України».

Характеристика розділів, оцінка змісту дисертації, її завершеність в цілому

Дисертаційна робота Серги Т.В. оформлена згідно «Основних вимог до дисертацій та авторефератів дисертацій» ДАК України., викладена державною мовою на 183 сторінках друкованого тексту (основний текст – 132 сторінки), складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку публікацій здобувача, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційна робота ілюстрована 28 таблицями та 40 рисунками. Список літератури включає 150 джерел (34 кирилицею, 116 латиницею).

У вступі дисертант розкриває сутність проблеми метаплазії епітелію стравоходу як передракового стану, висвітлює невирішені питання патоморфологічної діагностики цих захворювань і обґрунтовує необхідність подальшого її удосконалення, чітко формулює мету та завдання дослідження, характеризує новизну та практичну значущість отриманих результатів.

Характеристика роботи за розділами:

У **першому розділі** автор поглиблено аналізує сучасні літературні дані щодо патоморфологічних особливостей різних типів метаплазії епітелію стравоходу, їх поширеності та ризику малігнізації в аденокарциному стравоходу. Проведений аналіз даних сучасної літератури переконливо демонструє актуальність роботи, автор визначає невирішені питання щодо патоморфологічної діагностики та чинників ризику розвитку метастатичних змін слизової стравоходу.

У **другому розділі** «Матеріали і методи дослідження» дисертантка обґрунтовує формування груп пацієнтів для дослідження, детально описує застосовані гістологічні, гістохімічні, сучасні математично-статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів. Даний розділ віддзеркалює алгоритм, дизайн проведеного дослідження, наведено використане обладнання, реактиви та методи морфологічної діагностики.

Третій розділ дисертаційної роботи присвячений поширеності метапластичних змін епітелію стравоходу в матеріалах біопсій, які взято під час проведення комплексних ендоскопічних обстежень стравоходу, виявлено відмінності залежності різних типів метаплазії епітелію стравоходу від віку пацієнтів та статі. Визначено поширеність аденокарцином стравоходу. Наведено результати макроскопічних та мікроскопічних досліджень слизової стравоходу померлих осіб.

У **четвертому розділі** роботи порівняно результати патоморфологічного дослідження біопсій, які були взяті при проведенні комплексних та рутинних ендоскопічних досліджень. Дисертанткою визначено значущість виявлених відмінностей в діагностиці різних типів метаплазії та дисплазії епітелію стравоходу.

У **п'ятому розділі** дисертації наведено дослідження залежності шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу від інфікування *Helicobacter pylori*. Автором виявлено відмінності у зв'язках різних типів метаплазії епітелію стравоходу в залежності від наявності або відсутності у пацієнта атрофії слизової шлунку.

У **шостому розділі** дисертації представлено дослідження зв'язку шлункової та кишкової метаплазії епітелію стравоходу з кишковою метаплазією епітелію шлунку, розроблено модель оцінювання ризику розвитку стравоходу Барретта. Модель створено із використанням логістичного регресійного аналізу з включенням досліджуваних факторів: інфікування *Helicobacter pylori*, атрофії та кишкової метаплазії епітелію шлунку, статі та віку. Визначено оптимальний поріг відсічення. Створена модель дала змогу виявити пацієнтів із високим ризиком розвитку стравоходу Барретта серед жінок до 60 років за наявності кишкової метаплазії епітелію шлунку та відсутності інфікування *Helicobacter pylori*.

У **сьомому розділі** «Аналіз та обговорення отриманих результатів» дисертанткою проведено аналіз отриманих результатів, порівняння їх з результатами досліджень інших авторів, що віддзеркалює новизну отриманих даних та їх практичну значущість для патоморфологічної діагностики метаплазії епітелію стравоходу.

Представлені сім висновків дисертаційної роботи обґрунтовані, базуються на отриманих результатах, логічно завершують роботу та відповідають поставленій меті і завданням дослідження.

Дисертаційна робота написана грамотно, науковим стилем викладення матеріалу досліджень, положень, висновків і практичних рекомендацій. Розділи добре ілюстровані мікрофотографіями, таблицями, авторськими схемами.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення

Принципових зауважень до змісту, оформленню та стилю дисертаційної роботи та автореферату немає. Поряд з цим є окремі зауваження та побажання:

1. У розділі першому сумнівна доцільність наведення методів лікування стравоходу Барретта.
2. У тексті дисертації зустрічаються окремі стилістичні помилки, «русизми», наприклад: на стор. 34, 77, 113 – «так як», повинно бути «оскільки», на стор. 68, 90 – «безповторна сукупність», краще «сукупність, у яку не включено повторні випадки», на стор. 29, 33, 42, 77 – «дозволяє», краще «дає змогу».
3. Окремих мікрофотографії, наприклад, 3.2, 3.12 і 6.1 не дуже високої якості.
4. На мою думку, результати роботи впроваджено в невелику кількість науково-практичних установ та закладів охорони здоров'я, в навчальний процес на кафедрах патоморфологічного профілю.

Наведені зауваження не впливають на науковий рівень дисертаційної роботи та не зменшують її теоретичне та практичне значення.

У порядку дискусії хотілось би почути відповіді на наступні запитання:

1. Чому саме поява кишкової метаплазії епітелію шлунку має найбільшу силу зв'язку з розвитком метаплазії епітелію стравоходу?
2. Чи впливають досліджувані фактори ризику стравоходу Барретта на розвиток аденокарциноми стравоходу?
3. Чому на Вашу думку в практичній діяльності не використовується імуногістохімічні методи для діагностики та оцінювання прогнозу стравоходу Барретта?
4. Яке значення для практичної роботи може мати виявлена Вами висока поширеність стравоходу Барретта?

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Результати дисертаційної роботи Серги Т.В. мають певне практичне значення і можуть використовуватися в практичній роботі патологоанатомів та при викладанні патоморфології студентам та слухачам кафедр патологічної анатомії навчальних закладів вищої освіти та післядипломної освіти.

Заслуговують на впровадження в патологоанатомічних бюро, відділеннях, патологоанатомічних відділах та лабораторіях НДІ України запропонована дисертантом модель визначення ризику розвитку стравоходу Барретта за досліджуваними факторами: інфікуванням *Helicobacter pylori*, атрофією та кишковою метаплазією епітелію шлунку, статтю та віком. Виявлена в дисертаційному дослідженні сукупність чинників, які підвищують ймовірність стравоходу Барретта, може бути використана в роботі лікарів-патологоанатомів, ендоскопістів та гастроентерологів при індивідуальному підході до вибору методів обстеження стравоходу в конкретного пацієнта.

Результати дисертаційного дослідження з позитивним діагностичним ефектом впроваджені в практичну роботу Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Медичної клініки «Інновація».

Нові теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі в Державній науковій установі «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та опубліковані в інформаційному листі про нововведення в сфері охорони здоров'я №277-2018 «Морфологічна діагностика стравоходу Барретта».

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота Серги Тетяни Вілоріївни на тему: «Поширеність, морфологічна оцінка метапластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом» є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу з удосконалення

діагностики стравоходу Барретта, визначенні відмінності між різними типами метapлазії епітелію стравоходу, їх зв'язок з інфікуванням *Helicobacter pylori* та хронічним атрофічним гастритом з кишковою метapлазією епітелію шлунку, що має суттєве значення для патологічної анатомії.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю і повнотою викладу в опублікованих працях дисертаційна робота Серги Тетяни Вілоріївни «Поширеність, морфологічна оцінка метapластичних та диспластичних змін епітелію при стравоході Барретта, їх зв'язок з хронічним *Helicobacter pylori* асоційованим гастритом» повністю відповідає пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів України № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015, № 567 від 27.07.2016) стосовно дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.02 – патологічна анатомія.

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри патологічної

та топографічної анатомії

Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

доктор медичних наук, професор



Олена ДЯДИК

О. Дядик
Засвідчую
Заступник
В. В. Тарасюк